

BEST AVAILABLE COPY

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 平2-196769

⑩ Int. Cl. 5

C 07 C 311/08
311/09
// A 61 K 31/18

識別記号

AAH
ABE
ACB

府内整理番号

8217-4H
8217-4H

⑬ 公開 平成2年(1990)8月3日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 新規なスルホンアニリド誘導体

⑮ 特願 平1-16994

⑯ 出願 平1(1989)1月25日

⑰ 発明者 辻 正義 佐賀県鳥栖市曾根崎町992-13
⑰ 発明者 井上 寿孝 福岡県久留米市津福本町1473-10
⑰ 発明者 池末 公一 佐賀県佐賀郡諸富町山領193-1
⑰ 発明者 藤本 典行 佐賀県鳥栖市桜町1175-3
⑰ 発明者 野田 寛治 福岡県筑紫野市大字常松320-93
⑰ 出願人 久光製薬株式会社 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

明細書

1. 発明の名称

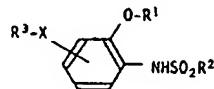
新規なスルホンアニリド誘導体

産業上の利用分野

本発明は抗炎症作用、鎮痛作用及び血小板凝集抑制作用を有する医薬品として有用な新規スルホンアニリド誘導体に関するものである。

2. 特許請求の範囲

一般式



(式中、R¹は低級アルキル基、無置換又は置換フェニル基を、R²は低級アルキル基、低級ハロアルキル基を、R³は低級アルキル基、無置換又は置換フェニル基を、Xは-SO₂NH-基、-CONH-基、-CH=N-基、-CH₂NH-基を意味する)で表わされるスルホンアニリド誘導体。

3. 発明の詳細な説明

従来の技術

抗炎症作用及び鎮痛作用を有するスルホンアニリド誘導体としては、たとえば特開昭49-42640、特開昭55-20777、特開昭61-10548等に報告されている。しかしながらこれらの化合物は抗炎症薬あるいは鎮痛薬として必ずしも満足すべきものとは言い難い。また本発明のスルホンアニリド誘導体に関しては全く開示がなく、それを示唆する記載もない。ましてや抗炎症作用、鎮痛作用及び血小板凝集抑制作用を有していることはもちろん知られていない。

発明が解決しようとする問題点

アスピリン、インドメタシン、ピロキシカム等に代表される非ステロイド系消炎薬は、強力な抗

BEST AVAILABLE COPY

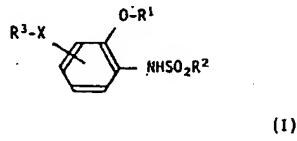
持闇平2-196769 (2)

炎症作用をもつ反面、胃腸管障害等の副作用も認められている。また比較的安全性の高いイブプロフェン等の消炎薬は、副作用が少ない反面、必ずしもその効力は十分とは言い難い。従って、よりすぐれた抗炎症・鎮痛作用を有し、しかも胃腸管障害等の副作用のより少ない薬物が望まれていた。

問題を解決するための手段

本発明者らは、優れた抗炎症作用、鎮痛作用及び血小板凝集抑制作用等を有し、しかも副作用の少ない薬物を得る目的で鋭意研究したところ、ある種のスルホンアニリド誘導体が該目的に合致することを見い出し、本発明を完成した。

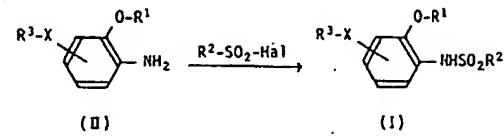
本発明のスルホンアニリド誘導体は下記一般式



一般式(1)で示される化合物を医薬として用いる場合は、そのままあるいは医薬として許容される塩類もしくは公知の賦形剤等と共に栓剤、散剤、カプセル剤、注射剤、坐剤等の適宜の剤形として経口的または非経口的に安定に投与することができる。投与量は症状、投与対象の年齢・性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、化合物(1)を1回量1～300mg程度、1日約1～3回程度投与するのが好都合である。

次に本発明化合物の製造法について述べる。本発明の化合物は下記に記載する方法によって収率よく得ることができるが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

製造法 1



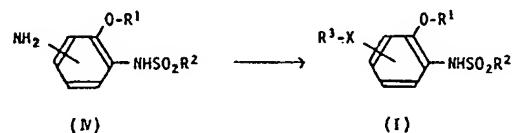
(式中、R¹は低級アルキル基、無置換又は置換フェニル基を、R²は低級アルキル基、低級ハロアルキル基を、R³は低級アルキル基、無置換又は置換フェニル基を、Xは-SO₂NH-基、-CONH-基、-CH=N-基、-CH₂NH-基を意味する)で表わされるスルホンアニリド誘導体に関するものである。

上記一般式(1)について更に具体的に説明する。
 低級アルキル基とは、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、tert-ブチル、n-ベンチル、n-ヘキシル等の炭素数1～6個のアルキル基を、低級ハロアルキル基とはフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル等の炭素数1～6個のハロゲン化された低級アルキル基を、置換フェニル基の置換基とは、上記の低級アルキル基、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素のハロゲン原子、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ、n-ブトキシ、iso-ブトキシ、tert-ブトキシ等の炭素数1～6個の低級アルコキシ基及び水酸基を意味する。

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X は前記と同じ意味を有し、 Hal はハロゲン原子を意味する)

反応は、一般式(Ⅱ)で表わされる化合物と一般式(Ⅳ)で表わされる化合物をジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、ピリジン、エチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の常用の溶媒中行われる。反応温度は特に限定されずに、冷却下、常温、加温下または加热下に反応を行うことができる。反応に要する時間は反応温度によって異なるが、通常0.5~12時間程度である。

製造法 2



(式中、 R' 、 R^1 、 R^2 、 X は前記と同じ意味を有する)

BEST AVAILABLE COPY

特開平2-196769 (3)

Xが-SO₂NH-基の場合は、一般式(N)で表わされる化合物を、製造法1の方法と実質的に同様にして行い(I)を得ることができる。

Xが-COOH-基の場合は、一般に用いられるアミンのアシル化反応によって、(N)より(I)を得ることができる。

Xが-CH=NH-基の場合は、(N)とカルボニル化合物との脱水反応によって(I)を得ることができる。

Xが-CH₂NH-基の場合は、上記(N)とカルボニル化合物との脱水反応物を一般に用いられる種々の還元剤（たとえばNaBH₄、LiAlH₄、ラネニッケル、PtO₂等）によって還元し(I)を得ることができる。

実施例

以下に実施例を示し、本発明を更に具体的に説明する。勿論、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

実施例1

4-アミノ-2-フェノキシメタンスルホンアニド1.40g及びビリジン0.37mlをジクロロメタン50mlに加え0℃に冷却し、P-クロロフェニルスルホニルクロライド1.06gを10分間で加え、その混合物を一夜攪拌した。次いで10%NaOH水で抽出し希塩酸で酸性化した。生成物をジクロロメタンで抽出し、水洗い、乾燥させた後、ジクロロメタンを減圧留去すると、4-(P-クロロフェニルスルホニルアミノ)-2-フェノキシメタンスルホンアニド0.81gを得た。

この物質の融点及び元素分析値は次の通りであった。

融 点 180~182℃

元素分析値 C₁₀H₁₀C₁N₂O₂S₁として

計算 値 C:50.39 H:3.78 N:6.18

実 测 値 C:50.50 H:3.78 N:6.16

実施例2

3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベン

ズアルデヒド1.17g、4-アミノ-2-フェノキシメタンスルホンアニド1.40g及び触媒量のP-トルエンスルホン酸をトルエン50mlに加え、ディーンスタークトラップを用いて12時間還流した。次いでトルエンを減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒＝ジクロロメタン）にて分離精製すると、4-(3',5'-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジリデンイミノ)-2-フェノキシメタンスルホンアニド1.63gを得た。

この物質の融点及び元素分析値は次の通りであった。

融 点 171~172℃

元素分析値 C₁₈H₂₄N₂O₂S₁として

計算 値 C:67.99 H:6.93 N:5.66

実 测 値 C:68.13 H:6.90 N:5.82

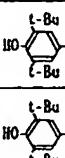
実施例3~10

製造法1及び製造法2の方法により次表の本発明化合物を合成した。

実施例 No.	R ¹	R ²	R ³	X	融点 (℃)	
					実施例 No.	融点 (℃)
3		-CH ₃	CH ₃ -	4-SO ₂ NH-	150~151	
4		-CH ₃		4-COOH-	167~168	
5		-CF ₃		4-COOH-	170~172	
6	-CH ₃	-CH ₃		5-COOH-	140~142	
7	-CH ₃	-CH ₃		5-CH ₂ NH-	123~125	
8	-CH ₃	-CH ₃		4-Cl=N-	102~104	

BEST AVAILABLE COPY

特開平2-196769 (4)

実施例 No.	R ¹	R ²	R ³	X	融点 (°C)
9	-CH ₃	-CH ₃		4-CH ₂ NH-	152-154
10		-CH ₃		4-CH ₂ NH-	137-139

(※上記表中、R³のt-Buはtert-ブチル基を意味する)

発明の効果

種々の薬理実験より本発明化合物は、優れた抗炎症作用、鎮痛作用及び血小板凝集抑制作用を有し、しかも副作用が少なく安全であることが判明した。従って、本発明化合物は優れた抗炎症作用、鎮痛作用及び血小板凝集抑制作用を有する医薬品として有用な化合物である。

特許出願人 久光製薬株式会社
代表者 中富博隆

